

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-194354

(43) 公開日 平成9年(1997)7月29日

(51) Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/18	AC J		A 6 1 K 31/18	AC J
9/02			9/02	L
9/08			9/08	U
C 0 7 C 311/08		7419-4H	C 0 7 C 311/08	

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平8-25982

(22) 出願日 平成8年(1996)1月19日

(71) 出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72) 発明者 中西 勝

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(72) 発明者 富沢 直子

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

(74) 代理人 弁理士 村山 みどり

(54) 【発明の名称】 潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病治療剤

(57) 【要約】

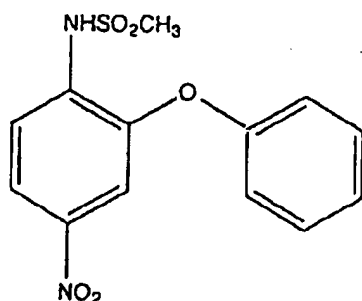
【解決手段】 4-ニトロ-2-フェノキシメタンスルホンアニリドまたはその薬学的に許容され得る塩を有効成分とする潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病治療剤。

【効果】 従来の治療剤より優れた、潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病治療剤に対する抑制効果及び治療効果を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式(I)

【化1】



で表わされる4-ニトロ-2-フェノキシメタン sulfon アニリド (以下、「化合物(I)」と略記する) またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分とする潰瘍性大腸炎及び/又はクローン病治療剤。

【請求項2】 注腸剤である請求項1に記載の潰瘍性大腸炎及び/又はクローン病治療剤。

【請求項3】 経口剤である請求項1に記載の潰瘍性大腸炎及び/又はクローン病治療剤。

【請求項4】 坐剤である請求項1に記載の潰瘍性大腸炎及び/又はクローン病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、潰瘍性大腸炎及び/またはクローン病の治療剤に関する。

【0002】

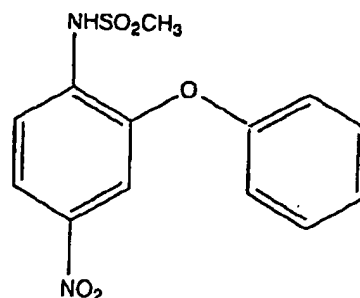
【従来の技術】潰瘍性大腸炎は、主として大腸粘膜と大腸粘膜下層が侵され、びらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症性疾患である。一方、クローン病は、主に、若年成人に見られる原因不明の慢性非特異性肉芽腫性炎症性疾患である。これらの疾患の患者数は、年々増加しており、今後も増加することが予想されている。潰瘍性大腸炎及びクローン病の発症のメカニズムについては、未だ明らかにされていないが、基本的には何らかの抗原がマクロファージ系の細胞に摂取され、これが抗原提示細胞となってT細胞に認識され、マクロファージとT細胞がともに活性化されて相互に影響しあい、サイトカイン、ロイコトリエン(LT)、血小板活性化因子、プロスタグランジン(PG)等を産生して、T細胞、B細胞、NK細胞、K細胞、血管内皮に作用して免疫ネットワークが拡大して炎症が進行すると考えられている。両者は、免疫反応の起こる場所、抗原の性質及び遺伝的要因等の違いによって、異なった組織で発症するものと考えられている。エイコサノイドについて、潰瘍性大腸炎やクローン病患者から採取した炎症部位と正常部位を比較したところ、PGE₂とLTB₄の顕著な増加が観測されており、これらと薬物の関係について研究がなされている。また、サイトカインについて、潰瘍性大腸炎やクローン病では若干異なった挙動を

示すが、ともに、IL1、IL6、IL8の産生が亢進している。また、最近、大腸炎への活性酸素の関与が注目されている。しかしながら、これらと薬物の関係についての詳細は明らかとなっていない。

【0003】潰瘍性大腸炎及びクローン病の薬物治療には、副腎皮質ステロイドホルモン(以下、「ステロイド」と略記する)や、5-アミノサリチル酸(以下、「5-ASA」と略記する)とスルファピリジン(以下、「SP」と略記する)がアゾ結合したサラゾスルファピリジン(以下、「SASP」と略記する)が主に使用されており、これらは、LTB₄や活性酸素の産生を抑制するものである。しかしながら、ステロイドは、下垂体-副腎皮質系機能の抑制に伴う副作用の発現頻度が高く、離脱の問題とも絡めて、扱いが非常に難しい薬物である。そのため、副作用の軽減を目的として、循環血移行を少なくし、局所濃度を上げるために坐薬(大腸肛門誌、1980、33、26-36)や注腸剤(Ther Res、1991、12、2605)が開発されている。また、消化管から吸収されにくいステロイド剤(大腸肛門誌、1986、36、45-53)や、肝臓で代謝されやすい誘導体(N Engl J Med、1994、331、836-841)を合成し、循環血への移行を少くしようという試みもなされている。また、SASPは、ステロイドと比較して副作用が少ないため、軽症、中症等の患者に対して第一選択薬として用いられているが、それでもなお薬剤過敏症、男性不妊症、吐き気、頭痛等の副作用が報告されており、その頻度は10~20%にも達している。これらの副作用は、SASPが主に大腸内で分解された時に生じるSPの血中での蓄積が原因と考えられている。そのため、活性体である5-ASAを潰瘍性大腸炎の治療に適用する試みがなされている。しかしながら、5-ASAの使用により副作用は低減されるものの、その薬効はSASPを上回るものではなかった(薬理と治療、1994、22、93-121)。

【0004】下記式(I)

【化2】



で表わされる化合物(I)は、米国のライカー(Riker)社により開発されたスルホンアミド系化合物であり(米国特許第3,840,597号)、その後、スイスのヘルシン(Helsinn)社により経口剤として開発された。化合物(I)は、従来の非ステロイド系抗炎症剤と比べると、アラキドン酸カスケード中のシクロオキシゲ

ナーゼー1 (COX-1) の阻害作用は弱い、炎症部位に存在するとされるシクロオキシゲナーゼー2 (COX-2) の阻害作用はインドメタシンと同程度であり、COX-2を選択的に阻害することが知られている。化合物(I)は、ヨーロッパ諸国において既に、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、急性上気道炎、耳鼻咽喉科領域の炎症、軟組織及び口腔内の炎症、月経痛、術後の疼痛、歯痛等の治療において広く使用されている。しかしながら、化合物(I)が、潰瘍性大腸炎やクローン病の治療に有効であるという報告は全くない。

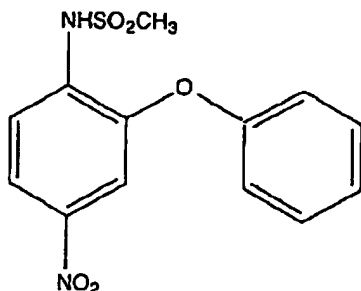
【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、薬効が優れており、しかも副作用の心配がない大腸性潰瘍炎及び／又はクローン病の優れた治療薬を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、大腸性潰瘍炎及びクローン病に対する種々の化合物の薬効評価を、主にLTB₄及び活性酸素の抑制効果を有するか否かに関して行った結果、上記化合物(I)が、ステロイド、SASP及び5-ASAのような従来の治療薬と比べて、非常に有用であることを見出し、本発明を完成させた。即ち、本発明は、下記式(1)

【化3】



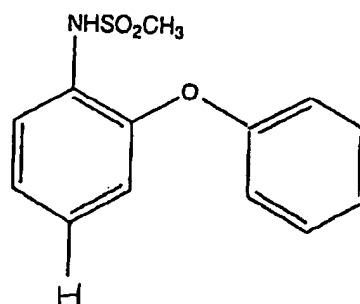
で表わされる4-ニトロ-2-フェノキシメタンスルホンアニリド(化合物(I))またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分とする潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病治療剤である。本発明の治療剤は、潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病の治療のみならず、その予防にも有効であり、しかも、副作用の心配もなく安全である。

【0007】以下、本発明について詳しく説明する。本発明の潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病治療剤は、化合物(I)またはその薬学的に許容され得る塩を有効成分とするが、塩としては、無機塩基塩等の塩基との塩、例えば、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩等；有機塩基塩等の塩基との塩、例えば、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩

等)のような常用の無毒性塩類が挙げられる。

【0008】本発明において有効成分として使用される化合物(I)またはその薬学的に許容され得る塩は、例えば、特公昭58-35989号公報、特公昭58-50984号公報、特公昭59-44311号公報等に記載された方法により製造することができる。即ち、例えば、下記式(11)

【化4】



で示される化合物をニトロ化剤で処理することにより製造することができる。

【0009】本発明の化合物(I)またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、疾病の重症度、患者の年齢、性別、体重及び医師の処方等により異なるが、通常、成人1日当たり、25~600mg、好ましくは25~300mg、より好ましくは50~200mgであり、それを1日1回または数回に分けて投与することができる。投与方法は、経口投与でも非経口投与でもよく、非経口投与としては、大腸内投与が好ましい。製剤としては、特に限定されず、錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ製剤等の経口製剤；注腸製剤、坐剤等の非経口製剤の種々の形態とすることができる。

【0010】これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の製剤に使用することができる賦形剤としては、ラクトース、結晶セルロース、小麦デンプン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。本発明の化合物(I)は、水に難溶性であるので、アルカリ性賦形剤と混合すると消化管での吸収性が増すので好ましい。製剤に使用することができる結合剤としては、結晶セルロース、プルラン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができる。製剤に使用することができる崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム等を挙げることができる。

【0011】錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤等の経口製剤には、適当なコーティングを施してもよい。使用することができるコーティング剤としては、アミノアルキ

ルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS、メタアクリル酸コポリマーLD、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート等を挙げることができる。カプセル剤への充填は、粉末でも液体でもよい。油性基剤としては、ダイズ油、トウモロコシ油、硬化油、ゴマ油、オリーブ油等を使用することができる。坐剤の基剤としては、ハードファット、牛脂等を使用することができる。

【0012】注腸製剤とするには、懸濁化剤として、ベントナイト、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム及びカルメロース等；粘潤剤として、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、デキストリン、カルボキシビニルポリマー、アラビアゴム末及びトラガカント末等；溶解補助剤として、プロピレングリコール、マクロゴール200、300、400、600及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等；保存剤として、安息香酸、安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウム等；緩衝剤として、クエン酸塩、酢酸塩及びリン酸塩等を用いることができ、これらを慣用の配合割合及び製法により製造することができる。

【0013】尚、本発明において有効成分として用いる化合物(I)のラットにおけるLD₅₀値は、324mg/kgであり、インドメタシン(21.0mg/kg)等の従来の非ステロイド系炎症剤等に比べて、急性毒性値が極めて低い。

【0014】

【実施例】以下、本発明を実施例及び試験例によりさらに詳しく説明する。

実施例1

カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5重量%水溶液に、化合物(I)を、それぞれ10mg/ml、20mg/ml及び40mg/mlの濃度となるように懸濁させ、それぞれ懸濁液A、B及びCを得た。

【0015】試験例1

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する注腸投与における薬効評価)7週齢Wistar系ラットを数群に分け、実施例1で調製した化合物(I)の懸濁液A、BまたはC(それぞれ、10mg/ml/kg、20mg/ml/kg及び40mg/ml/kgの投与量)を、それぞれ、TNB投与前72、48、24及び2時間に、大腸内投与した。コントロール群には、カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5重量%水溶液のみを投与した。次いで、TNB 80mg/mlの50%エタノール溶液0.25mlを大腸内に

投与して、潰瘍性大腸炎を誘発させた後、8時間後に大腸を摘出した。大腸下部8cmの湿重量を測定し、下記の基準を用いてスコア化した。0点：0.7g未満、1点：0.7g以上～0.9g未満。以後、重量が0.2g増加する毎に1点ずつ加えた。例えば、0.9g以上～1.1g未満は2点とした。結果を図1に示す。図1より明らかであるように、化合物(I)は、潰瘍性大腸炎及びクローン病の発症に対して、用量依存的な顕著な抑制効果を示した。

【0016】試験例2

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する経口投与における薬効評価)実施例1で調製した化合物(I)の懸濁液Bを、20mg/ml/kgの投与量で経口投与したこと以外は、試験例1と同様にして、薬効評価を行なった。結果を図2に示す。図2から明らかであるように、化合物(I)は、経口投与においても、潰瘍性大腸炎及びクローン病の発症に対して、顕著な抑制効果を示した。

【0017】比較例1

カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5重量%水溶液に、サラゾスルファピリジン(SASP)の濃度が100mg/mlとなるように懸濁させて、懸濁液を得た。

【0018】試験例3

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する化合物(I)とサラゾスルファピリジン(SASP)との薬効比較)1群のラットに、実施例1で調製した化合物(I)の懸濁液C(40mg/ml/kg)を経口投与し、他群のラットに、比較例1で調製したSASPの懸濁液(400mg/ml/kg)を経口投与したこと以外は、試験例1と同様にして、薬効評価を行なった。結果を、図3に示す。図3から明らかであるように、本発明の化合物(I)は、SASPの10分の1以下の用量で、潰瘍性大腸炎及びクローン病の発症に対して、SASPよりはるかに優れた抑制効果を示した。

【0019】試験例4

(デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する化合物(I)とサラゾスルファピリジン(SASP)の薬効比較)7週齢のWistar系ラットに、3%DSS水溶液を9日間、連日自由飲水させ、10日目に1%DSS水溶液に切り替えた。また、前記ラットを数群に分け、この日から14日間、1群のラットに実施例1で調整した懸濁液B(20mg/ml/kg)を、また他群のラットに比較例1で調整した懸濁液(400mg/ml/kg)を、それぞれ大腸内投与し、最終投与の翌日にラットから大腸を摘出した。次いで、この大腸を10%ホルマリン液で固定した後、1%アルシアンブルーで染色し、濃青の部分(びらん領域)の面積を測定した。結果を図4に示す。図4から明らかであるように、化合物

(I)は、SASPの10分の1の用量で、SASPより優れたびらん面積減少効果を有しており、化合物(I)は、潰瘍性大腸炎に対して治療効果を有することが判明した。

【0020】比較例2

カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5重量%水溶液に、5-アミノサリチル酸ナトリウム(5-ASA)を、100mg/mlの濃度になるように懸濁させ、5-ASAの懸濁液を得た。

【0021】試験例5

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する化合物(I)と5-アミノサリチル酸ナトリウム(5-ASA)との薬効比較)実施例1で調製した化合物(I)の懸濁液B(20mg/ml/kg)と、比較例2で調製した5-ASAの懸濁液(100mg/ml/kg)を、2群のラットにそれぞれ、大腸内投与したこと以外は、試験例3と同様にして、薬効評価を行なった。結果を図5に示す。図5から明らかであるように、化合物(I)は、5-ASAの5分の1の用量で、潰瘍性大腸炎及びクローン病に対して、5-ASAより優れた抑制効果を示した。

【0022】比較例3

カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5重量%の水溶液に、プレドニゾロン(PSL)を、2.5mg/mlの濃度になるように懸濁させ、PSLの懸濁液を得た。

【0023】試験例6

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する化合物(I)とプレドニゾロン(PSL)との薬効比較)実施例1で得た化合物(I)の懸濁液B(20mg/ml/kg)と、比較例3で得たPSLの溶液(2.5mg/ml/kg)を、2群のラットに、TNBで潰瘍性大腸炎を誘発した翌日から1日2回3日間大腸内投与した。その他の条件及び評価は、試験例1と同様にして行ったが、評価の対象として、湿重量の他に炎症部の長さ(肉眼的観察)から求めたスコアを加えた。結果を図6に示す。図6から明らかであるように、化合物(I)の懸濁液Bは、PSLの懸濁液と同程度の潰瘍性大腸炎及びクローン病の抑制効果を示した。

【0024】比較例4

カルボキシメチルセルロースナトリウムの0.5重量%の水溶液に、インドメタシン(IM)を、3mg/mlの濃度になるように懸濁させて、IMの懸濁液を得た。

【0025】試験例7

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する化合物(I)とインドメタシン(IM)との薬効比較)TNBにより大腸炎を誘発した翌日から1日1回5日間、実施例1で得た化合物(I)の懸濁液B(20mg/ml/kg)と、比較例4で得たIMの懸濁液(3mg/ml/kg)を、2

群のラットにそれぞれ経口投与した。その他の条件及び評価は試験例6と同様とした。結果を図7に示す。図7から明らかであるように、COX-2選択阻害剤である化合物(I)は、潰瘍性大腸炎に対する治療効果を示したが、COX-1及びCOX-2の阻害剤であるIMは、治療効果を示さないどころか、逆に症状を悪化させた。これらの結果は、過去の報告(Agents and Actions, 1990, 30, 393-402)と同様であった。

【0026】実施例2

予め加熱融解したウィットエプゾール20mlに化合物(I)640mgを混和し、内径4~5mm、長さ20cmのガラス管に吸引させ、冷暗所に放置して固化させ、ラット用坐剤を得た。

【0027】試験例8

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対する坐剤投与における薬効評価)実施例2で調整した坐剤(20mg/kg)を投与したこと以外は、試験例1と同様にして、薬効評価を行なった。結果を図8に示す。図8から明らかであるように、化合物(I)の坐剤は、潰瘍性大腸炎の発症に対して、顕著な抑制効果を示した。

【0028】実施例3

(シロップ剤の調製)

(処方)

化合物(I)	2.00	重量部
ヒドロキシエチルセルロース	0.15	重量部
70%ソルビトール溶液	42.00	重量部
グリセリン	11.00	重量部
安息香酸	0.15	重量部
酒石酸	0.05	重量部
香味剤	0.20	重量部
精製水	44.45	重量部

ヒドロキシエチルセルロースを適量の温精製水に分散させ、次いで、安息香酸、酒石酸、グリセリン及び化合物(I)を攪拌しながら加えた。この溶液にソルビトール溶液を加え、最後に香味剤を加え、シロップ剤を得た。

【0029】試験例9

(2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(TNB)誘発潰瘍性大腸炎モデルに対するシロップ剤による投与における薬効評価)実施例3で調整したシロップ剤を用い、試験例1と同様にして、薬効評価を行なった。結果を図8に示す。図8から明らかであるように、化合物(I)のシロップ剤は、潰瘍性大腸炎及びクローン病の発症に対して、顕著な抑制効果を示した。

【0030】実施例4

(錠剤の調製)

(処方)

化合物(I)	53.0	重量部
ラクトース	29.5	重量部
結晶セルロース	12.0	重量部

カルメロースナトリウム 3.0 重量部
 ヒドロキシプロピルセルロース 1.5 重量部
 ステアリン酸マグネシウム 1.0 重量部
 上記処方を用い、常法により、直径6mm、重量95mgの錠剤コアを調製した。さらに、予め50℃に加熱したこの錠剤コアに、下記処方からなる溶液を50℃で連続的に噴霧して、コーティングを施し、錠剤を得た。

(処方)

オイドラギットS 7.0 重量部
 エタノール 70.0 重量部
 水 19.5 重量部
 タルク 3.5 重量部

【0031】実施例5

(カプセル剤の調製)

(処方)

化合物(I) 17.0 重量部
 ダイズ油 83.0 重量部

常法により、上記処方からなる薬液をHPMC3号カプセルに充填し、かみ合わせ部分をシールし、次いで、予め50℃に加熱したこのカプセルコア上に、下記処方からなる溶液を50℃で連続的に噴霧して、コーティングを施し、カプセル剤を得た。

(処方)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 10.0 重量部
 水 89.0 重量部
 ポリエチレングリコール6000 1.0 重量部

【0032】実施例6

(顆粒剤の調製)

(処方)

化合物(I) 20.0 重量部
 ラクトース 25.0 重量部
 トウモロコシデンプン 30.0 重量部
 結晶セルロース 20.0 重量部
 ヒドロキシプロピルセルロース 5.0 重量部

化合物(I)、ラクトース、トウモロコシデンプン及び結晶セルロースを均一になるように混合した後、精製水に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加え混合した。次いで、円筒孔径1mmの押し出し造粒機により造粒し、乾燥後、整粒して、顆粒剤を得た。

【0033】実施例7

(注腸製剤の調製)

(処方)

化合物(I) 50mg
 マクロゴール400 2g
 リン酸二カリウム 141mg
 リン酸二水素カリウム 44mg
 パラオキシ安息香酸メチル 20mg
 精製水 50g

マクロゴール400に、化合物(I)及びパラオキシ安息香酸メチルを加え、攪拌して混合したものに、精製水にリン酸二カリウム及びリン酸二水素カリウムを溶解させたものを、徐々に加えて、注腸製剤を得た。

【0034】実施例8

(坐剤の調製)

(処方)

ウィットエプゾール 19g
 化合物(I) 1g

予め加熱融解したウィットエプゾールに、化合物(I)を混和させた後、型に流し込み、冷却固化し、1gの坐剤を得た。

【0035】

【発明の効果】以上、詳しく説明したように、本発明の潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病治療剤は、従来の治療剤と比較して、同疾病に対して優れた抑制効果及び治療効果を有し、しかも、副作用の心配もなく安全である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 化合物(I)の大腸内投与による大腸炎の抑制効果を示すグラフである。

【図2】 化合物(I)の経口投与による大腸炎の抑制効果を示すグラフである。

【図3】 化合物(I)とSASPの大腸炎の抑制効果の比較を示すグラフである。

【図4】 化合物(I)とSASPの大腸炎の治療効果の比較を示すグラフである。

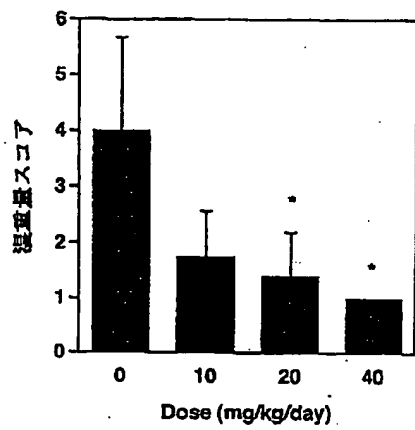
【図5】 化合物(I)と5-ASAの大腸炎の抑制効果の比較を示すグラフである。

【図6】 化合物(I)とPSLの大腸炎の抑制効果の比較を示すグラフである。

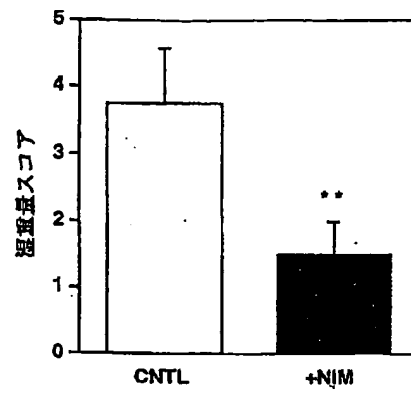
【図7】 化合物(I)とIMの大腸炎の抑制効果の比較を示すグラフである。

【図8】 化合物(I)の坐剤とシロップ剤の大腸炎の抑制効果を示すグラフである。

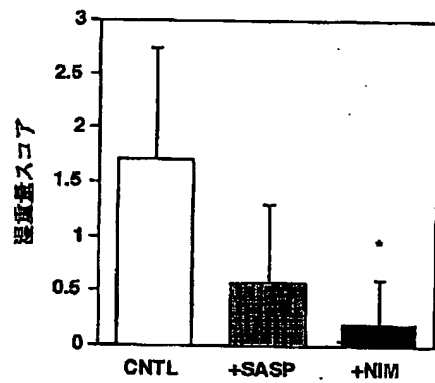
【図1】

* $p < 0.05$ (Scheffe's test)

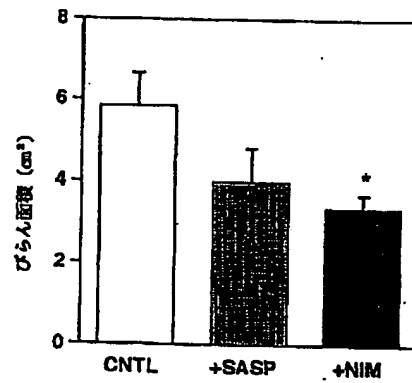
【図2】

** $p < 0.01$ (t検定)

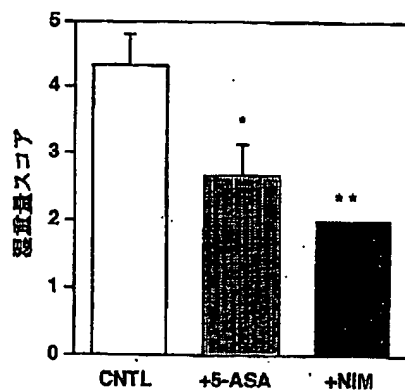
【図3】

* $p < 0.05$ (Scheffe's test)

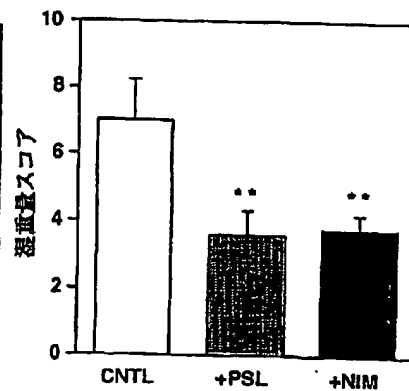
【図4】

* $p < 0.05$ (Scheffe's test)

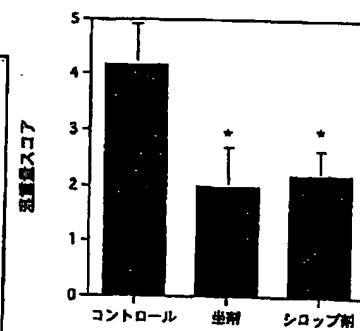
【図5】

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Tukey's test)

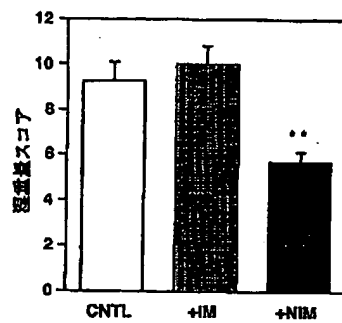
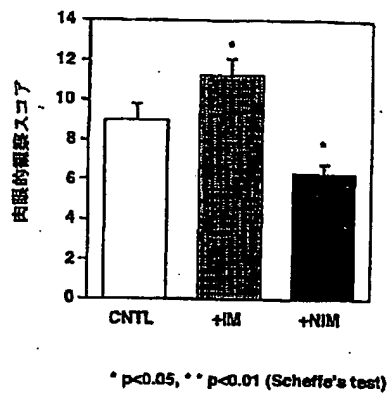
【図6】

** $p < 0.01$ (Scheffe's test)

【図8】

* $p < 0.05$ (Scheffe's test)

【図7】



【手続補正書】

【提出日】平成8年2月26日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】 下記式(1)

【化1】で表わされる4-ニトロ-2-フェノキシメタン
 スルホンアニリドまたはその薬学的に許容され得る
 塩を有効成分とする潰瘍性大腸炎及び／又はクローン病
 治療剤。